


**Pharmaceutical preparation containing an antihypotonic as the active agent.****Publication number:** EP0213108**Publication date:** 1987-03-04**Inventor:** BURGHART KURT DR**Applicant:** BURGHART KURT (DE); BURGHART WALTER (AT)**Classification:****- International:** A61K9/00; A61K31/135; A61K31/205; A61K9/00;  
A61K31/135; A61K31/185; (IPC1-7): A61K31/135;  
A61K9/72; A61K47/00**- European:** A61K9/00M20B6; A61K9/00M18D; A61K31/135**Application number:** EP19860890193 19860626**Priority number(s):** AT19850001909 19850626**Also published as:** EP0213108 (A3)**Cited documents:** US2868691  
 EP0126327  
 US3304230  
 DE1793759  
 CA982942**Report a data error here****Abstract of EP0213108**

The alpha - and/or beta 1-sympathomimetic contains as active ingredient a compound of the formula in which R1, R'1, R"1 and R2 are identical or different and denote H, OH or methoxy and at least one of these radicals is OH and at least one of the ring substituents is OH or OCH3, R3, R4 and R6 are in each case identical or different and denote hydrogen, a methyl or an ethyl group, and R5 is hydrogen, a methyl group or an ethyl group, and in the case where R5 is H and R6 is CH3, only one of the ring substituents denotes OH, as free base or at least partially as salt of an organic acid such as fatty, sorbic, stearic, tartaric, citric or ascorbic acid, in solution, and can be administered sublingually or by inhalation under pressure from a pump or propellant gas.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑨



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

**0 213 108**  
**A2**

⑫

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

① Anmeldenummer: 86890193.5

⑤ Int. Cl. 4: **A61K 31/135**, **A61K 9/72**,  
**A61K 47/00**

② Anmeldetag: 26.06.86

③ Priorität: 26.06.85 AT 1909/85

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
04.03.87 Patentblatt 87/10

⑥ Benannte Vertragsstaaten:  
BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑦ Anmelder: Burghart, Kurt Dr.  
**Sägeberg 8**  
**D-2217 Rosdorf(DE)**  
Anmelder: Burghart, Walter  
**Salmgasse 4**  
**A-1030 Wien(AT)**

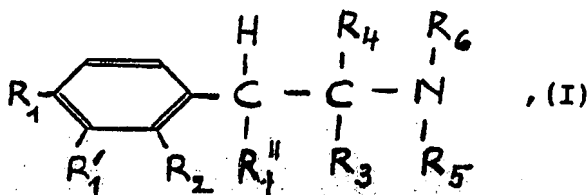
⑧ Erfinder: Burghart, Kurt Dr.  
**Sägeberg 8**  
**D-2217 Rosdorf(DE)**  
Erfinder: Burghart, Walter  
**Salmgasse 4**  
**A-1030 Wien(AT)**

⑨ Vertreter: Haffner, Thomas M., Dr.  
Patentanwaltskanzlei Dipl.-Ing. Adolf  
Kretschmer Dr. Thomas M. Haffner  
**Schottengasse 3a**  
**A-1014 Wien(AT)**

⑩ Pharmazeutische Zubereitung mit einem Antihypotonikum als wirksames Mittel.

⑪ Das  $\alpha$ -und/oder  $\beta$ -Sympathomimetikum enthält  
als wirksames Mittel eine Verbindung der allgemei-

nen Formel



EP 0 213 108 A2

in welcher  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}'_1$ ,  $\text{R}_2$ , und  $\text{R}_3$  identisch oder voneinander verschieden  $\text{H}$ ,  $\text{OH}$  oder Methoxy bedeuten und wenigstens einer dieser Reste  $\text{OH}$  und wenigstens einer der Ringsubstituenten  $\text{OH}$  oder  $\text{OCH}_3$  bedeutet,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  und  $\text{R}_6$  jeweils gleich oder voneinander verschieden Wasserstoff, eine Methyl-

oder eine Äthylgruppe bedeuten, und  $\text{R}_6$  Wasserstoff, eine Methylgruppe, oder eine Äthylgruppe, und im Falle der Bedeutung von  $\text{H}$  für  $\text{R}_5$  und  $\text{CH}_3$  für  $\text{R}_6$  nur einer der Ringsubstituenten  $\text{OH}$  bedeutet, als freie Base oder wenigstens teilweise als Salz einer organischen Säure, wie Fett-, Sorbin-,

Stearin-, Wein-, Zitronen-oder Ascorbinsäure,  
gelöst vorliegt, und ist unter Pumpen-oder Treib-  
gasdruck sublingual oder inhalatorisch applizierbar.

# Pharmazeutische Zubereitung mit einem Antihypotonikum als wirksames Mittel

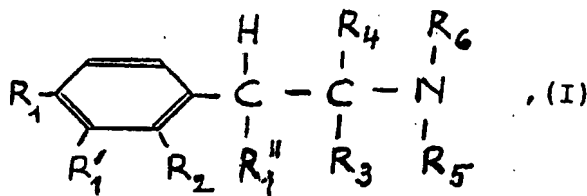
Die Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zubereitung mit einem Antihypotonikum, insbesondere einem  $\alpha$ -und/oder  $\beta$ -Sympathomimetikum, als wirksames Mittel.

Sympathomimetika sind Stoffe, die Symptome auslösen, die denjenigen mehr oder weniger entsprechen, die durch eine Stimulation der sympathischen Nerven hervorgerufen werden. Als Sympathomimetika sind vor allen Dingen die körpereigenen Sympathomimetika Adrenalin und Noradrenalin bekannt. Auf der Basis dieser beiden bekannten Amine sind eine Reihe von synthetischen Sympathomimetika entwickelt worden, welche eine enge Verwandtschaft mit dem genannten Verbindungen aufweisen und als Derivate des  $\beta$ -Phenyläthylamins bezeichnet werden können. Neben Verbindungen mit phenolischen OH-Gruppen sind auch Phenylalkylamine ohne phenolische Hydroxylgruppen, im besonderen Ephedrin und Ephedrinderivate, bekannt.

Der Einsatz derartiger Präparate zielt zumeist auf eine Behandlung von Kreislaufstörungen auf Grund der vasokonstriktorisches sowie der die Herzfrequenz stimulierenden Wirkung der Wirkstoffe sowie auf eine Behandlung von Allergien, wie Heuschnupfen, oder auf die Behandlung von Asthma, ab. Insbesondere im erstgenannten Fall der Behandlung von Kreislaufschwächen kommt der ra-

schen Bioverfügbarkeit besondere Bedeutung zu. Die bekannten Verbindungen werden zumeist in Form ihrer Hydrochloride oral verabreicht, wobei zumeist ein relativ langer Zeitraum bis zur Wirksamkeit beobachtet wird. Relativ rasche Wirksamkeit läßt sich durch intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung, beispielsweise von Dopamin-HCl bei Kreislaufschock erzielen, jedoch ist man bei derartigen Darreichungen auf ärztliche Hilfe angewiesen. Auch ist beispielsweise bei oraler Verabreichung von 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol-hydrochlorid die sichere orale Wirkung teilweise umstritten und in der Regel frühestens nach 10 bis 15 min zu erwarten. In der Regel werden die bekannten Sympathomimetika nicht zuletzt deshalb als Hydrochloride eingesetzt, weil die Hydrochloride wesentlich stabiler sind und geringere Anforderungen an den Lichtschutz und den Schutz gegen Oxydation stellen.

Die Erfindung zielt nun darauf ab, eine pharmazeutische Zubereitung der eingangs genannten Art zu schaffen, welche auch ohne intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung nach relativ kurzer Zeit bereits eine deutliche Wirkung zeigt. Zur Lösung dieser Aufgabe besteht die Erfindung im wesentlichen darin, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel



in welcher  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_1'$ ,  $\text{R}_2$ , und  $\text{R}_3$  identisch oder voneinander verschieden  $\text{H}$ ,  $\text{OH}$  oder Methoxy bedeuten und wenigstens einer dieser Reste  $\text{OH}$  und wenigstens einer der Ringsubstituenten  $\text{OH}$  oder  $\text{OCH}_3$  bedeutet,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  und  $\text{R}_6$  jeweils gleich oder voneinander verschieden Wasserstoff, eine Methyl- oder eine Äthylgruppe bedeuten, und  $\text{R}_3$  Wasserstoff, eine Methylgruppe oder eine Äthylgruppe, und im Falle der Bedeutung von  $\text{H}$  für  $\text{R}_3$  und  $\text{CH}_3$  für  $\text{R}_3$  nur einer der Ringsubstituenten  $\text{OH}$  bedeutet, als freie Base oder wenigstens teilweise als Salz einer organischen Säure, wie Fett-, Sorbin-, Stearin-, Wein-, Zitronen- oder Ascorbinsäure, gelöst vorliegt und unter Pumpen- oder Treibgasdruck sublingual oder inhalatorisch applizierbar ist.

Dadurch, daß die freie Base oder ein Salz einer organischen Säure Verwendung findet, läßt sich die Resorption bei einer Darreichung als Aerosol wesentlich beschleunigen und es kann gegenüber den bekannten oralen Darreichungen der entsprechenden Hydrochloride gemäß dem bekannten Stand der Technik ein sicherer Wirkungseintritt bereits innerhalb von 3 min beobachtet werden.

Überraschenderweise hat sich hierbei gezeigt, daß geringe Mengen organischer Salze die Stabilität und das Lösungsverhältnis wesentlich verbessern, wobei ein gegenüber Hydrochloriden wesentlich rascherer Wirkungseintritt beobachtet wird. Die Probleme mit der Stabilität, insbesondere gegen Oxydation, und dem erforderlichen Lichtschutz, las-

sen sich vor allen Dingen bei Sprays, auf Grund der lichtundurchlässigen, treibgasgefüllten Dosen, insbesondere aber auch durch Zusatz von Stabilisierungsmitteln, wie  $\alpha$ -Tocopherolen, Butylhydroxyanisol oder -toluol und anderen Antioxidantien leicht beherrschen.

In besonders vorteilhafter Weise werden als wirksames Mittel  $\beta$ -Phenyläthylaminderivate, Noradrenalin und/oder Norfenefrin und/oder Etilefrin in alkoholischer Lösung, insbesondere in Äthanol und/oder Polyäthylenglykol und/oder Propylenglykol und/oder in einer Lösung von Triglyceriden mit kurzer oder mittlerer Kettenlänge, wie Triacetin oder Miglyol und gegebenenfalls Wasser bzw. deren Gemischen vorliegt, eingesetzt. Die freie Base ist zum Unterschied vom entsprechenden Hydrochlorid, wie es üblicherweise bei oraler Verabreichung eingesetzt wird, in Wasser schlechter löslich. In äthanolischer Lösung konnte jedoch eine wesentlich raschere Wirksamkeit und ein rascherer physiologischer Wirkungseintritt nach dem Einsprühen in den Mundraum eines Patienten beobachtet werden. Die Lösbarkeit läßt sich durch Verwendung von 1,2-Propylenglykol als Lösungsvermittler wesentlich verbessern, was im besonderen bei Verwendung von 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol als wirksames Mittel von

Bedeutung ist. Mit besonderem Vorteil läßt sich aber auch als wirksames Mittel 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-äthylaminoäthanol, insbesondere in Verbindung mit einer Fettsäure, einsetzen.

Für die erfindungsgemäße Darreichung der pharmazeutischen Zubereitung wird das wirksame Mittel als Aerosol, insbesondere unter Verwendung von halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Chlorfluorkohlenwasserstoffen als Treibgas, vorrätig gehalten.

Für eine sichere Dosierung bei entsprechenden Aerosolmengen enthalten die Lösungen mit Vorteil 1 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Lösung, an freier Base.

Um eine stabile Lösung zu erzielen, wird die Zubereitung mit Vorteil so vorgenommen, daß bei Verwendung von Fettsäuren zur wenigstens teilweisen Salzbildung, insbesondere von Stearin- oder Sorbinsäure, ein Gewichtsverhältnis 2:1 mg freie Base : mg Fettsäure eingestellt wird, wobei vorzugsweise die zugegebene Menge Fettsäure geringer ist als die stöchiometrische Menge für eine vollständige Salzbildung. Bei Verwendung von anderen organischen Säuren wie Weinsäure, Zitronensäure oder Ascorbinsäure wird mit Vorteil das Gewichtsverhältnis mg Base zu mg Säure kleiner als 3:1 gewählt. Zur Untersuchung der Stabilität der Lösungen wurden nachfolgende Gemische zubereitet;

30

|            | Versuch 1 | Versuch 2 | Versuch 3 | Versuch 4 | Versuch 5 |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Etilefrin- |           |           |           |           |           |
| base       | 2,1mg     | 2,1mg     | 2,1mg     | 2,1mg     | 2,1mg     |
| Stearin-   |           |           |           |           |           |
| säure      | 2,5mg     | 2,0mg     | 1,5mg     | 1,0mg     | 0,5mg     |
| Äthanol    | 56,0mg    | 56,0mg    | 56,0mg    | 56,0mg    | 56,0mg    |
| Miglyol    | 30,0mg    | 30,0mg    | 30,0mg    | 30,0mg    | 30,0mg    |
| TRG12      | 59,4mg    | 59,9mg    | 60,4mg    | 60,9mg    | 61,4mg    |

45

Die Versuche 1 bis 4 ergeben vollständige Löslichkeit, wohingegen bei Versuch 5 festgestellt wurde, daß die Lösbarkeit nicht mehr gegeben ist. Als Treibgas wurde Dichlorfluormethan verwendet. Der pH-Wert der in den Versuchen 1 bis 5 hergestellten Lösungen lag zwischen 6 und 5,5. Bei Versuch 5 wurde ein Ausfallen von Etilefrin bei 4°C beobachtet.

50

Die raschere Wirksamkeit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung relativ zu einer konventionellen Zubereitung wird nachfolgen an Hand eine Ausführungsbeispiels näher erläutert.

55

In einer alkoholischen Lösung wurden hierbei unter Verwendung von Trichlorfluorkohlenwasserstoff als Treibgas 2,5 mg 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol als Aerosol sublingual verabreicht. In der nachfolgenden Tabelle I sind unter A die Vergleichswerte für den systolischen und den diastolischen Druck über die Zeit bei Versprühen eines

Placebos, unter B die Werte für den systolischen und den diastolischen Druck über die Zeit bei Verabreichung von 2,5 mg Base als Aerosol und unter C die systolischen und diastolischen Druckwerte bei Verabreichung der gleichen Wirksubstanz als Hydrochlorid und oral über die Zeit aufgetragen, wobei mit dem Zeitpunkt 0 Referenzwerte

vorangestellt sind. Aus Tabelle B ist hierbei der rasche diastolische Druckanstieg bei sublingualer Verabreichung als Aerosol ersichtlich, wohingegen aus Tabelle C eine Steigerung des diastolischen Drucks frühestens nach Ablauf von 15 min entnommen werden kann.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

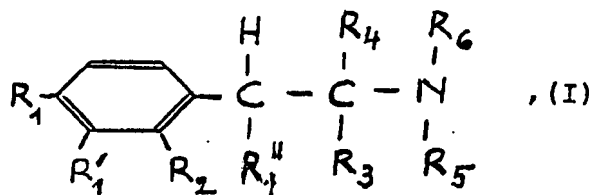
55

Tabelle I

|   | Zeit<br>min | Puls<br>min <sup>-1</sup> | Systole<br>kPa | Diastole<br>kPa |
|---|-------------|---------------------------|----------------|-----------------|
| A | 1'          | 66                        | 14,80          | 8,53            |
|   | 3'          | 64                        | 15,20          | 7,99            |
|   | 5'          | 61                        | 14,53          | 8,80            |
|   | 7'          | 65                        | 14,67          | 7,99            |
|   | 10'         | 64                        | 14,40          | 8,93            |
|   | 12'         | 61                        | 14,13          | 8,80            |
|   | 15'         | 61                        | 15,73          | 7,99            |
| B | 1'          | 71                        | 15,20          | 9,33            |
|   | 3'          | 63                        | 14,67          | 9,20            |
|   | 5'          | 69                        | 14,53          | 8,27            |
|   | 7'          | 66                        | 14,80          | 9,20            |
|   | 10'         | 64                        | 14,93          | 8,93            |
|   | 12'         | 63                        | 15,33          | 9,33            |
|   | 15'         | 61                        | 14,53          | 8,67            |
|   | 0'          | 68                        | 14,67          | 8,93            |
|   | 0'          | 67                        | 14,27          | 8,53            |
|   | 0'          | 65                        | 14,40          | 8,67            |
| C | 1'          | 64                        | 14,40          | 8,53            |
|   | 3'          | 66                        | 14,00          | 8,67            |
|   | 5'          | 71                        | 14,27          | 8,53            |
|   | 7'          | 68                        | 14,40          | 8,53            |
|   | 10'         | 66                        | 14,67          | 8,80            |
|   | 12'         | 68                        | 13,87          | 8,80            |
|   | 15'         | 77                        | 14,40          | 8,67            |
|   | 20'         | 52                        | 14,93          | 9,33            |
|   | 25'         | 67                        | 13,73          | 8,80            |
|   | 30'         | 69                        | 14,27          | 9,60            |

## Ansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung mit einem Antihypotonikum, insbesondere einem  $\alpha$ -und/oder  $\beta$ -Sympathomimetikum, als wirksames Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel



in welcher  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_1'$ ,  $\text{R}_1''$ , und  $\text{R}_2$  identisch oder voneinander verschieden  $\text{H}$ ,  $\text{OH}$  oder Methoxy bedeuten und wenigstens einer dieser Reste  $\text{OH}$  und wenigstens einer der Ringsubstituenten  $\text{OH}$  oder  $\text{OCH}_3$  bedeutet,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  jeweils gleich oder voneinander verschieden Wasserstoff, eine Methyl- oder eine Äthylgruppe bedeuten, und  $\text{R}_6$  Wasserstoff, eine Methylgruppe, oder eine Äthylgruppe, und im Falle der Bedeutung von  $\text{H}$  für  $\text{R}_4$  und  $\text{CH}_3$  für  $\text{R}_5$  nur einer der Ringsubstituenten  $\text{OH}$  bedeutet, als freie Base oder wenigstens teilweise als Salz einer organischen Säure, wie Fett-, Sorbin-, Stearin-, Wein-, Zitronen- oder Ascorbinsäure, gelöst vorliegt und unter Pumpen- oder Treibgasdruck sublingual oder inhalatorisch applizierbar ist.

2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als wirksames Mittel  $\beta$ -Phenyläthylaminderivate, Adrenalin und/oder Noradrenalin und/oder Norfenefrin und/oder Etilefrin in alkoholischer Lösung, insbesondere in Äthanol und/oder Polyäthylenglykol und/oder Propylenglykol und/oder in einer Lösung von Triglyceriden mit kurzer oder mittlerer Kettenlänge, wie Triazetin oder Miglyol und gegebenenfalls Wasser bzw. deren Gemischen vorliegt.

3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das wirksame Mittel zur Darreichung als Aerosol, insbesondere unter Verwendung von halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Chlorfluorkohlenwasserstoffen als Treibgas, vorliegt.

4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung 1 bis 20 Gew.-% bezogen auf die gesamte Lösung der freien Base bzw. des Salzes einer organischen Säure enthält.

5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als wirksames Mittel 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol eingesetzt ist.

6. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als wirksames Mittel 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-äthylaminoäthanol eingesetzt ist.

7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß bei Verwendung von Fettsäuren zur wenigstens teilweisen Salzbildung, insbesondere von Stearin- oder Sorbinsäure, ein Gewichtsverhältnis von wenigstens 2:1 mg freie Base : mg Fettsäure eingestellt wird.

8. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die zugegebene Menge Fettsäure geringer ist als die stöchiometrische Menge für eine vollständige Salzbildung.

9. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß bei Verwendung von anderen organischen Säuren, wie Weinsäure, Zitronensäure oder Ascorbinsäure, das Gewichtsverhältnis mg Base zu mg Säure kleiner als 3:1 gewählt wird.

10. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß 1,2-Propylenglykol als Lösungsvermittler zugesetzt ist.